

- 176-185, 1999.
- 9) Krishnan KRR et al : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997.
- 10) Alexopoulos GS et al : "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 915-922, 1997.
- 11) Coffey CE et al : Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging : a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 147 : 187-189, 1990.
- 12) Wolozin B et al : Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57 : 1439-1443, 2000.
- 13) Jick H et al : Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 : 1627-1631, 2000.
- 14) Forette F et al : Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352 : 1347-1351, 1998.
- 15) Lyketsos CG et al : Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment : results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288 : 1475-1483, 2002.

(執筆者連絡先) 山口 登 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学神経精神科

認知症の診断と治療

山口 登 (聖マリアンナ医大神経精神科)

1. 認知症の症状 (図1)

認知症とは、いったん知能を獲得し成熟した脳組織が何らかの原因 (脳器質性変化) により損傷され、病前にあった知能を中心とする精神機能が低下し、そのために日常生活に支障を来した状態を言う。認知症の中心となる症状 (中核症状) は知的機能障害である。知的機能には、記憶のほか言語、計算、理解、認識、思考などの認知機能が含まれる。その中でも代表的な症状は記憶機能障害である。特に、認知症の第一の原因疾患であるアルツハイマー型認知症 (AD) では新たに覚えることが非常に困難となる。例えば、直前の体験を覚えていない、何回も同じことを言う、毎日捜し物をするなどである。それに加え、高次精神機能障害、すなわち実行機能障害、失行、失認、場所や時間の失見当などの症状が見られる。更にこれらと共にあるいは前後して、抑うつ、幻覚、妄想、不安、夜間不眠、暴言、徘徊などの問題行動 (周辺症状) が出現する。これらの周辺症状は認知症に特異的ではないが、しばしば出現し、周囲の方々の介護負担を増大させる。

2. 認知症の診断

認知症の診断には、認知症の中核症状により社会的・職業的機能が妨げられる状態となっていることが必須である。したがって、以下の3つの障害を確認することにより認知症と診断される³⁾。

1) 記憶の障害

記憶の過程 (記録-保持-想起) での障害を記憶機能障害というが、この過程のいずれの段階の障害においても「想起 (再生) できないこと」で気づかれる。大切なものを失くす、先ほど体験した出来事を忘れる、約束を忘れるなどの事象として明らかとなる。

2) 認知 (高次精神) 機能障害 (次のうち1つ以上が生ずる)

①抽象思考の障害、②失見当、③失語、④失認、⑤失行、⑥実行機能障害、⑦判断の障害。

3) 生活の障害・変化

①職業・日常の社会生活に支障をきたす。
②周囲の人とトラブルを起こす。
③人格変化や人格水準低下が起きる。

診断の効率化と客観化を図るために一定の質問による評価スケールが用いられる。簡便かつ正確な認知症のスクリーニング法として以下の二つがある。

①長谷川式認知症スケール (改訂長谷川式簡易知能評価スケール, Hasegawa's Dementia Scale Revised: HDS-R)⁷⁾: 見当識、記憶、計算、数字の逆唱など9項目から成り、30点満点で、21点未満で認知症が疑われる⁸⁾。

②Mini-Mental State Examination:

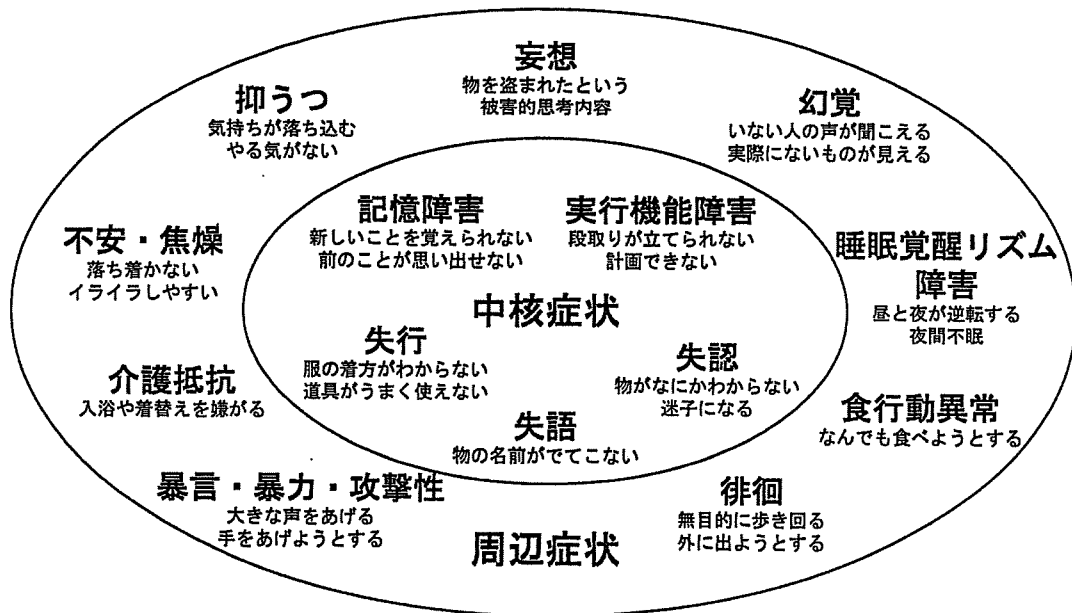


図1 認知症の中核症状と周辺症状

MMSE²⁾：国際的に広く使用されている認知機能検査である。HDS-Rに類似しており、日付や計算など11項目から成り、30点満点で、24点未満では認知症が疑われる。

また、診断基準としては、精神疾患の分類と手引き一改訂第4版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition : DSM-IV) (米国精神医学会)¹⁾、ICD-10 (WHO)¹¹⁾、NINCDS-ADRDA 研究班によるもの⁸⁾などがある。これらの診断基準は、認知症があること、発症と経過ならびに臨床症状の特徴、他の原因疾患や類似疾患を除外すること (除外診断) などから構成されている。

3. 認知症の重症度判定

患者本人の日常生活上の行動を観察することによって行われる。患者の協力が得られない状況においても臨床症状を全般的に評価することにより重症度を判定することができる。したがって、評価者は同居している家族や介護人から情報を入手し評価する。

1) 柄沢式「老人知能の臨床的判定基準」⁹⁾

日常生活における言動や態度、作業遂行能力などから判定する。評価は「日常生活能力」「日常会話・意思疎通」「具体的例示」を参考にし、ぼけなし状態から最重度までの6段階で評価される。能力低下は重い方を重視して判定する。

2) Clinical Dementia Rating : CDR⁴⁾

本人との面接および家族や介護人からの情報をもとに「記憶」「見当識」「判断力と問題解決」「社会適応」「家庭状況および趣味」「介護状況」の6項目について「障害なし」から「高度障害」までの5段階で評価する。6項目を総合して判定するが、6項目の判定レベルが一致しない場合には、記憶の項目に重点を置いて重症度を判定する。

3) Functional Assessment Staging : FAST⁹⁾

第三者からの情報をもとに対象者の日常生活機能を総合的に評価するものである。認知症、特にADの重症度判定に有用である。「認知機能の障害なし」から「非常に高度の認知機能障害」まで

表1 原因による認知症の分類

一次性認知症 (変性疾患による認知症)	◆アルツハイマー型認知症 ◆レビー小体型認知症 ◆前頭側頭型認知症 (ピック病) ◆進行性核上性麻痺
二次性認知症 (続発性認知症)	◆脳血管性認知症 ◆正常圧水頭症 ◆慢性硬膜下血腫 ◆感染症: エイズ, 梅毒, ヘルペス脳炎など ◆クロイツフェルト・ヤコブ病 ◆内分泌疾患: 甲状腺機能低下症, 低血糖など ◆低酸素血症, 高度の貧血 ◆中毒: 一酸化炭素, アルコールなど

の7段階評価である。

4. 認知症の原因と分類

認知症は原因により大きく二群に分類される。原因不明の脳の変性疾患による原発性認知症 (一次性認知症) と, ある疾患に付随して起きる続発性認知症 (二次性認知症) の二つである (表1)¹²⁾。前者の代表的疾患がADやレビー小体型認知症, 後者の代表疾患が脳血管性認知症である。認知症の原因疾患は70を超えるといわれているが, 第一の原因疾患はADであり, 過半数を占める。第二の原因疾患は脳血管性認知症, 第三はレビー小体型認知症, 第四は前頭側頭型認知症 (ピック病) であり, これら4疾患で9割を超える。

5. 認知症の原因疾患

1) アルツハイマー型認知症 (AD)

大脳皮質の神経細胞が変性・死亡・脱落し, 脳が萎縮していく疾患である。

組織学的所見として, 老人斑, 神経原線維変化が特徴的である。老人斑はアミロイド β ($A\beta$) 蛋白から, 神経原線維変化は過剰にリン酸化されたタウ蛋白から成る。病因論的に有力な仮説として, アミロイド・カスケード仮説 (図2) がある。何らかの原因で遺伝子変異が起こり, これに老化

や環境要因が加わり, $A\beta$ 蓄積が促進され, 数年から十数年かけて過剰リン酸化タウ蛋白ができ, 神経細胞死が始まり, 認知症の症状が出現するという仮説である。

病変は側頭葉 (海馬周辺) から始まり, 頭頂葉や前頭葉などへ次第に広がる。病変が側頭葉にある場合は, 記憶機能障害が主な症状となり, 特に近時のエピソード記憶の障害や自伝的記憶の障害が顕著となる。頭頂葉に進行すると, 失行, 失認, 失計算, 失読, さらに前頭葉に及ぶと, 自発性の低下や計画を立て遂行する能力などの高次機能障害や人格変化, 言動異常などが出現するため「全般性認知症」と言われる。緩徐な発症と進行性経過で特徴付けられる。運動や感覚の中樞は変化が少ないため病気が進行しても歩行や動作など運動機能は保持されることが多い。

2) 脳血管性認知症

脳梗塞や脳出血などが原因となる。太い血管が梗塞を起こすと広範囲の神経細胞が死滅し, 急激に認知症や神経学的症候・運動機能障害 (片麻痺など) が出現する。一方, 障害を受けた領域が小さいと認知症などの障害が出現しないこともあるが, たとえ一つ一つは小さな梗塞であっても繰り返して起こり, 次第に認知症化する「多発梗塞性認知症」や主に皮質下の白質の虚血性病変によるも

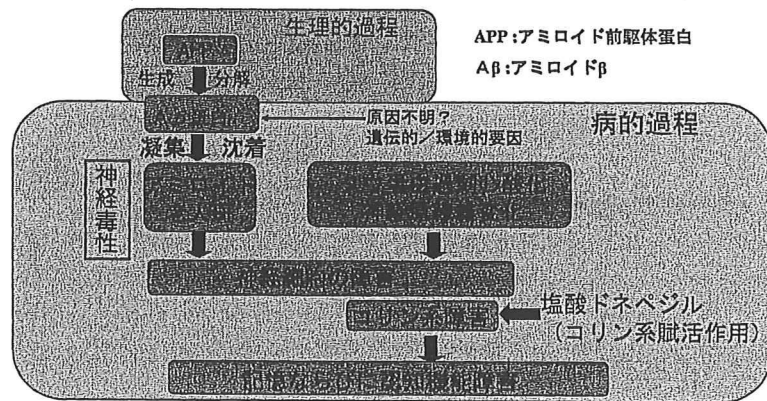


図2 アルツハイマー病の発症機序 (アミロイド・カスケード仮説)

の (ピンスワンガー脳症) もある。初期より頭痛・頭重・しびれ感・眩暈などの身体的自覚症状を訴える。脳動脈硬化が進行すると、感情失禁がしばしば見られ、また、せん妄 (意識障害) を合併しやすい。梗塞巣の分布が不均等で知的機能低下が一樣でなく、まだら状に障害されるため AD の「全般性認知症」に対し、脳血管性認知症では「まだら認知症」と言われる。経過は、原則的には脳血管障害発生に伴い、段階的に悪化することが多い。

3) レビー小体型認知症

脳全体にレビー小体が沈着する原因不明の疾患である。レビー小体とは、パーキンソン病患者脳で神経細胞内に特有な小体 (エオジン好性の封入体) としてはじめて報告されたものである。その主な構成成分は α -synuclein である。レビー小体型認知症では認知症症状とパーキンソン症状 (前傾・突進歩行、小刻み歩行、転倒、手指振戦など) が出現するが、必ずしも両者が同時に出現するわけではなく、どちらかが先行することが多い。注意や明晰さの変化を伴う認知機能の変動、失神、「見知らぬ人や動物が家の中に現れる」など現実的な幻視体験や系統的な妄想を繰り返し訴えることがある。

4) 前頭側頭型認知症 (ピック病)

初老期に好発する。AD のように大脳皮質全体が徐々に萎縮していくのとは異なり、前頭葉と側頭葉に局限した萎縮が見られる。症状の特徴は、記憶機能障害よりも、人格変化・反社会的言動・衝動的行動などが顕著に認められ、徐々に進行する。別人のような奇妙な言動、たとえば、万引きや破廉恥な言動、無頓着、無精、自分勝手なわが道を行くような行動、同じ言動の繰り返しなどが特徴的の症状である。したがって、初期には認知症よりも他の精神障害 (統合失調症、双極性感情障害、強迫性障害など) が疑われることもある。側頭葉 (優位半球) に局限した萎縮の場合には意味性認知症となる。語義失語とも言われ、意味記憶障害 (語の辞書的意味または物品の理解の障害) が初期より見られる一方で、AD で特徴的なエピソード記憶障害や自伝的記憶障害は認められないかあるいはきわめて軽症である。

5) その他

①慢性硬膜下血腫：頭部打撲、外傷により、二次的に生じる疾患である。徐々に発症するので本人も周囲の方々も気づきにくく、頭部打撲 1~2 ヶ月以降から認知症の症状が出現してくることが多い。脳外科的治療 (血腫除去) により回復する可能性がある。

②正常圧水頭症：成人において認知症症状など

の精神機能低下症状の他に歩行障害や尿失禁が出現する。特発性（原因不明）のものと頭部外傷やくも膜下出血に続発するものがある。脳外科的治療（シャント手術）により回復可能な認知症である。

③クロイツフェルト・ヤコブ病：急速に進行し、発症後2年以内に死亡することが多い。急速に悪化する認知機能障害のほか、随意運動の減少、痙攣（ミオクローヌス）、病的反射、歩行障害（小脳失調）など神経症状が出現する。プリオン（蛋白質性感染因子：DNAやRNAを持たず、自己複製が不能な物体）が病原体と考えられているが、プリオンの発症由来は未だ明らかではない。羊のスクレイピーや狂牛病もプリオン病ではないかと推定されている。

④感染症：エイズ・梅毒・ヘルペス脳炎などに続発する認知症もある。

6. 治療

二次性認知症に対しては、原因疾患に対する治療が必須である。また、一次性認知症には、患者個別の臨床症状・状態に応じた対症療法が原則となる。

1) 薬物療法

認知症の中核症状および周辺症状それぞれに対する薬物療法が行われる（図3）。

ADの中核症状に対して、アミロイド・カスケード仮説に基づき、種々の臨床試験が行われている。現状では、神経伝達物質アセチルコリン系の賦活を目的とした治療薬が開発されており、世界的に見ると、4種のアセチルコリン分解酵素（acetylcholinesterase）阻害薬が承認されている。わが国においては、塩酸ドネペジルが唯一市販されている（図2）。AD患者における認知症症状の進行抑制が証明されている。その他、グルタミン酸系（NMDA）受容体阻害薬 memantine が重度AD患者に対して、また抗酸化作用物質 ginkgo（イチョウ葉エキス）などが海外では治療薬として承認されている。AD脳に沈着してい

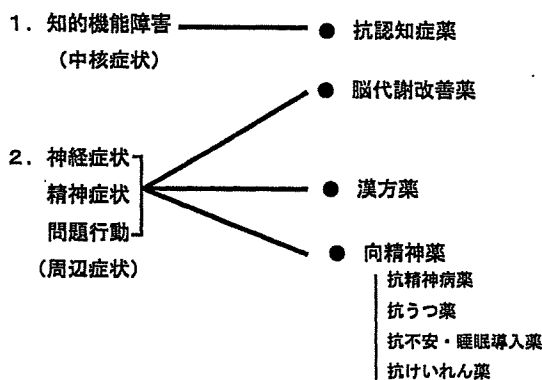


図3 認知症の薬物治療

るAβ蛋白を脳から除去するあるいは沈着を阻止する作用を持つワクチンの開発も進められている。また、脳血管性認知症の危険因子と考えられる基礎疾患（高脂血症、高血圧など）に対する治療薬（スタチン類や降圧薬など）がADの症状悪化の抑制や予防に対する効果が期待できるという意見も存在する。したがって、生活習慣（ライフスタイル）の是正等により生活習慣病の治療や予防、身体機能の維持ならびに改善がAD発症予防や症状進行抑制に重要である。

また、脳梗塞後遺症または脳出血後遺症に伴う慢性脳循環障害による諸症状（意欲の低下、情緒障害など）の改善を目的とした脳循環代謝改善薬がある。しかし、ADや脳血管性認知症の中核症状への直接的改善効果は認められていない。

レビー小体型認知症には、ADと同じようにアセチルコリン分解酵素阻害薬が有効であるとの研究もあり、今後の臨床試験での証明が期待されている。また、パーキンソン症状出現症例には抗パーキンソン病治療薬が使用されることも多く、その副作用により幻覚・妄想などの周辺症状が出現しやすくなるおそれがある。

周辺症状には、それぞれの症状・状態に応じて一部の向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬など）が使用される。脳梗塞合併症に伴う攻撃的態度や興奮やせん妄に対してチアプリドが唯一保険適応とされているが、その他認知症への保険

表2 高齢認知症患者への抗精神病薬投与時の留意点

1) 身体疾患の精査
2) 慎重な薬剤選択
①従来型抗精神病薬より新規抗精神病薬の方が好ましい
②併用は避ける
3) 投与量への配慮
①少量から投与する
②できるだけ早急に投与削減・中止を心掛ける
4) Informed Consent (IC) 取得

適応薬はない。2005年4月米国食品医薬品局(FDA)から、「新規抗精神病薬を使用した場合、プラセボに比べて死亡率が1.7倍になること、ならびに、適応外使用であること」が警告された。さらに、従来型抗精神病薬では新規抗精神病薬に比べて、投与初期、高投与量、抗精神病薬の併用でさらに死亡率が高くなると報告された^{5,10)}。したがって、高齢認知症患者では身体疾患の精査とともに薬物療法は十分な説明と同意の下、慎重に実施されるべきである。留意点を表示する(表2)。

2) 非薬物療法

「人間らしく生きる権利の回復」を目的にし、回想法、リアリティオリエンテーション(RO)、音楽療法、回想法、デイケアなどの非薬物療法(認知リハビリテーション療法)が試みられている。中核症状(記憶ならびに認知機能障害)に対する効果については否定的意見が多いが、感情・情緒面を中心とした残存機能の維持については肯定的意見がある。残存機能を生かすこと、特に感情・情緒の安定化を介した認知機能の維持向上が期待されている。楽しみ・喜びといった情緒面からの介入による感情的活性化、さらに運動・軽作業などを介した身体機能の維持と向上により、間接的に認知機能の維持(機能低下を最小限に抑える)を目指した活動である。これにより施設入所の遅延、介護者の負担軽減、介護意欲や介護肯定感の高進につながるものと考えられる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 2) Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R.: "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 12; 189-198, 1975
- 3) 長谷川和夫: 名医に学ぶ。認知症診療のこれまでとこれから。永井書店, 大阪, 2006
- 4) Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., et al.: A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry, 140; 566-572, 1982
- 5) Kales, H.C., Valenstein, M., Kim, H.M., et al.: Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry, 164; 1568-1576, 2007
- 6) 柄澤昭秀: 老人ぼけの臨床。医学書院, 東京, 1986
- 7) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成。老年精神医学誌, 2; 1339-1347, 1991
- 8) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology, 24; 939-944, 1984
- 9) Reisberg, B., Ferris, S.H., Anand, R., et al.: Functional staging of dementia of Alzheimer type. Ann NY Acad Sci, 435; 481-483, 1984
- 10) Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med, 353; 2335-2341, 2005
- 11) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders; Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992
- 12) 山口 登: 痴呆はどうして起こるのか。痴呆, 予防と介護(長谷川和夫監修)。PHP研究所, 東京, p. 36-62, 1997

統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験

—被験者の要請による長期投与試験の継続—

長田 賢一* 宮本 聖也* 丸田 智子*
三宅 誕生* 中野 三穂* 山口 登*

抄録：新薬開発のための blonanserin (BNS) の長期投与試験に参加し、引き続き投与を希望した統合失調症患者に対して BNS を継続投与し、有効性および安全性を検討した。21例が組み入れられ、半数近くの症例で6年以上の投与継続が可能であり、最長の投与期間は約8年6ヵ月であった。有効性の指標である BPRS、全般改善度のいずれも先行する長期投与試験開始時より本試験開始時で改善しており、最終評価時でもその状態を維持していた。21例中20例に何らかの有害事象が新たに発現したが、国内で実施された他の BNS の臨床試験でみられた種類や程度と大きな違いはなく、新たに遅発的な有害事象が発現することはなかった。アカシジア、振戦などの錐体外路症状が発現したが、DIEPSS では合計スコア、項目別スコアとも先行する長期投与試験開始時から減少し、特に動作緩慢、振戦、アカシジアおよび概括重症度では有意な減少が認められた。抗パーキンソン剤の併用割合並びに biperiden 換算による平均使用量も長期投与試験開始時と比較して最終評価時で有意に低下した。また、他の抗精神病薬で問題となる耐糖能異常および体重増加の発現リスクは低いと考えられた。以上のように、BNS は非常に長い期間投与しても有効性および安全性に大きな問題はなく、長期に亘って使用できる有用な薬剤であると考えられた。

臨床精神薬理 12 : 2337-2351, 2009

Key words : blonanserin, serotonin-dopamine antagonist, schizophrenia, long-term study, safety

はじめに

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、感情鈍麻、意欲低下などの陰性症状、遂行機能や情報処理能力の低下などの認知機能障害といった多

様な精神症状を有する慢性疾患であり、その経過は均一ではなく、多くの患者で長期間の治療が必要である。

1990年代後半に入り、risperidone (RIS) を皮切りに陽性症状のみならず陰性症状にも良好な効果を示し、かつ錐体外路症状の発現が少ない²¹⁾という第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics : SGA) が導入され、治療ガイドラインなどで第一選択薬として推奨されている^{8,9,14,22)}。そのような背景の下、今日では第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics : FGA) が徐々に SGA にとって替りつつあるが、一方で体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常等の副作用が問題となってきている¹⁴⁾。また、近年特に薬物治療が生活の質 (quality of life : QOL)、社会機

2009年9月1日受理

Long-term study of blonanserin for schizophrenia—a multicenter open study to assess the safety and efficacy in patients with schizophrenia (continuation of two long-term studies by request from the patients).

*聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室

(〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1)

Kenichi Osada, Seiya Miyamoto, Satoko Maruta, Nobumi Miyake, Miho Nakano, Noboru Yamaguchi : Department of Neuropsychiatry, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa, 216-8511, Japan.

能の改善，社会復帰に結びつくか注目されているものの，依然として寛解後の数年間でほぼ半数の患者が再発・再燃を起こすという点が指摘されており⁹⁾，十分な検証がなされていない。

大日本住友製薬株式会社が開発し，2008年1月に製造販売承認を取得した blonanserin (BNS) は，ドパミン D₂およびセロトニン 5-HT_{2A} 受容体を選択的に遮断するが，既存の SGA とは異なりセロトニン 5-HT_{2A} よりドパミン D₂受容体に対する親和性が高く，他の脳内受容体への親和性が低いという薬理プロフィールを持つ³⁰⁾。RIS を対照とした第Ⅲ相比較試験¹⁰⁾において，有効性は RIS と同等であることが示されており，副作用面では，体重増加，耐糖能異常，高プロラクチン血症などのリスクが低いことが示唆されている^{10),15)}。

今回，国内の統合失調症患者を対象とした本剤の長期投与試験（村崎，木下が報告した長期投与試験^{9),10)}）に参加し，引き続き投与を希望した被験者に対し本剤の更なる継続投与を行い，有効性および安全性を検討したので報告する。なお，本試験は製造承認取得後，製造販売後臨床試験に移行し，BNS の市販品が使用可能となった段階で終了した。

I. 試験方法

本試験は，1999年12月から2008年8月に聖マリアンナ医科大学病院を含む2医療機関で治験審査委員会の承認を得て実施した。

1. 対象

BNS の長期投与試験^{9),10)}に参加した被験者のうち，当該試験終了後に，被験者または被験者の家族等から本剤の投与を継続したい旨申し出があり，治験責任医師または治験分担医師によって人道上本剤の投与が中止できないと判断された者。なお，長期投与試験^{9),10)}終了後に治験外継続提供されていた6名の被験者も，各医療機関における手続き終了後に本試験の対象とした。

2. GCP の遵守およびインフォームドコンセント 本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関

する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」（GCP）を遵守して実施した。なお，製造販売承認取得後は，上記に加えて，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第171号）」（GPSP）を遵守して実施した。

試験の実施に際して，事前に患者に同意説明文書を手渡し十分に説明し，質問する機会と試験に参加するか否かを判断する時間を十分に与えた上で，自由意志による同意を文書で得ることとした。患者本人から同意を得ることとしたが，同意能力を欠く患者を対象とする場合は代諾者（家族等患者の最善の利益をはかりうる人）の同意を得た。また，患者が未成年の場合は本人だけでなく必ず代諾者からも同意を得ることとした。

3. 試験薬

BNS 2，4 および 8 mg 錠（大日本住友製薬株式会社製造）を使用した。

4. 試験方法

先行する長期投与試験終了時の用法・用量を継続して経口投与した。なお，用量は，4～24mg/日の範囲内で症状の変化に応じ適宜増減した。投与期間は，代替医薬品または他治療により対応が可能な状態となるか，本剤の市販品が使用可能となった時点のいずれか早い時期までの期間とした。

CYP 3A4 阻害薬（ketokonazole, erythromycin など）および開発中の薬剤は併用禁止とした。

5. 評価方法

有効性は，簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS）日本語版（慶応義塾大学精神神経科臨床精神薬理研究班訳）^{12),22)}，全般改善度により評価した。なお，全般改善度は，試験開始直前の状態と比較して「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」の7段階または「判定不能」のいずれかに評価し，表1に示した基準に従った。

表1 前治療抗精神病薬がある場合の全般改善度、最終全般改善度の判定基準

試験薬の有効性	改善度の判定基準
前治療抗精神病薬とほぼ同じ	前治療抗精神病薬の改善度を試験薬の改善度とする
前治療抗精神病薬より高い	前治療抗精神病薬の改善度より1段階以上あげる
前治療抗精神病薬より低い	前治療抗精神病薬の改善度より1段階以上さげる

安全性は、有害事象、副作用、薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale : DIEPSS)⁴⁾、臨床検査 (血液学的・血液生化学的・尿)、生理学的検査 (血圧・脈拍数・体温・体重)、安静時12誘導心電図検査および脳波検査により評価した。

6. 症例の取り扱い

本試験では GCP 逸脱例はなく、本試験に参加した全患者を集計の対象とした。試験実施計画書からの逸脱例、中止・脱落例などの問題症例の取り扱いや判定の妥当性などを検討し、データを固定した。集計・解析はデータ固定前に作成した統計解析計画書に従って実施した。

7. 解析方法

最終評価時の解析は、LOCF (Last Observation Carried Forward) を用いた。

(1) 有効性

BPRS について、合計スコア、BPRS クラスター²⁾別スコアの試験薬投与前後の比較を継続長期試験開始時および最終評価時別に Wilcoxon 符号付順位和検定で検討した。

全般改善度は改善率 (「著明改善」+「中等度改善」の割合) を継続長期試験開始時および最終評価時別に算出し、両側95%信頼区間で検討した。

(2) 安全性

有害事象、副作用の発現例数および発現件数を算出した。DIEPSS 項目別および概括重症度を除く合計スコアの試験薬投与前後の比較を継続長期試験開始時および最終評価時別に Wilcoxon 符号付順位和検定で検討した。

II. 試験結果

1. 症例の内訳

先行する2つの長期投与試験から合計21例の被験者が組み入れられ、有害事象、症状悪化などによって12例が中止し、試験を完了したのは9例であった (図1)。また、1年後の服薬継続率は81.0%であり、半数近くの症例 (47.6%) で320週 (約6年) 以上の服薬が可能であった (図2)。

2. 対象患者の特性および試験薬の投与量

1例以外は65歳未満で、妄想型が過半数を占め、罹病期間は10年以上、試験開始時の状態像は「幻覚、妄想が前景に出ている場合」がそれぞれ8例と多かった (表2)。また、全例で抗精神病薬および抗パーキンソン剤による治療を受けていた。

平均投与期間±SDは、本試験で1718.4±1174.4日、先行する長期投与試験開始から2156.0±1180.4日であった。最長の投与期間は先行する長期投与試験開始から3690日 (約10年) であった。平均投与量±SDは13.6±6.0mg/日、平均最終投与量±SDは14.2±6.3mg/日であった。なお6例は、治験外継続提供期間を経た後に本試験へ組み入れられた (表3)。

3. 有効性

1) BPRS による精神症状評価

合計スコアは先行する長期投与試験開始時の38.0±12.1が本試験開始時には24.6±6.9 (p<0.001) へと有意に減少し、本試験期間中に増加することなく (図3)、最終評価時でも24.5±7.6 (p<0.001) と本試験開始時の状態を維持していた (表4)。クラスター別スコアでも、全てのク

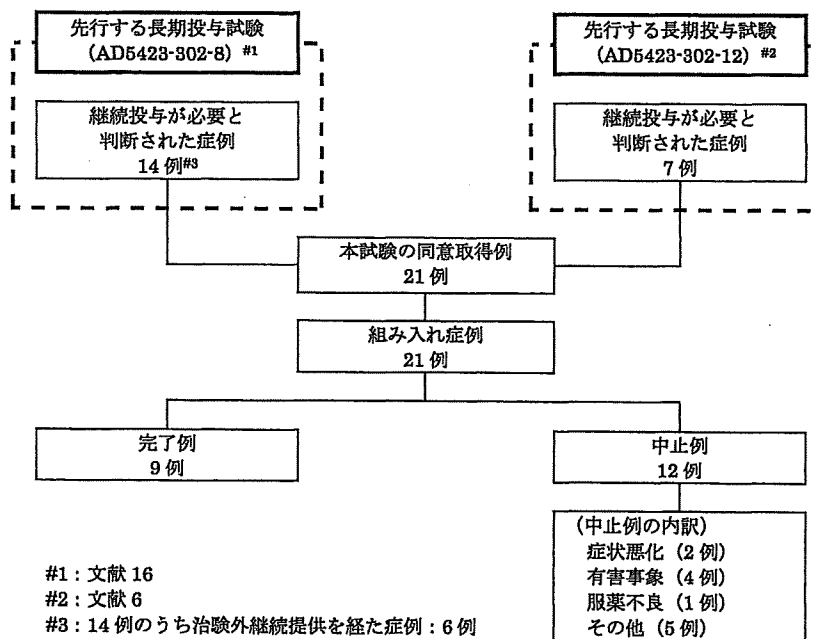


図1 症例の内訳

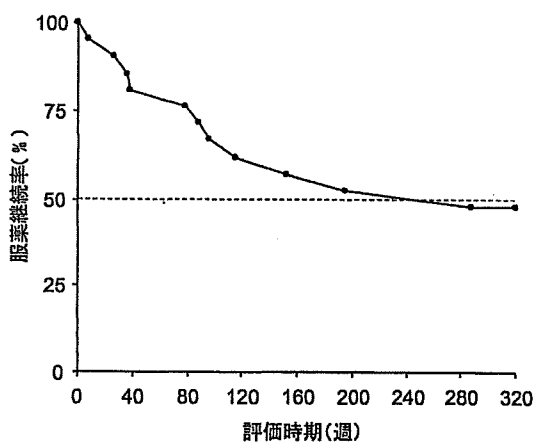


図2 服薬継続率

ラスターで本試験開始時には長期投与試験開始時から有意に減少し、最終評価時でも維持していた(表5)。

2) 全般改善度による精神症状評価

前治療抗精神病薬の全般改善度では中等度改善以上は3例であったが、本試験開始時には20例と改善し、最終評価時でも、1例で軽度悪化と判定された以外は精神症状が大きく悪化することはな

く本試験開始時の状態をほぼ維持していた(表6)。

4. 安全性

1) 有害事象および副作用の発現状況

21例中20例に何らかの有害事象が本試験期間中に新たに発現した(表7)。重篤な有害事象は8例に発現し、その内訳は、死亡例の企図的過量投与1例、HIV感染、発熱、虫垂炎、アメーバ赤痢および企図的過量投与1例、幻覚および妄想1例、妄想および幻聴1例、うつ病、幻聴および痔瘻1例、横紋筋融解、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加および血中クレアチニン増加1例、精神症状1例、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少および貧血1例であった。なお、死亡した1例(企図的過量投与)以外はBNSとの因果関係が否定された。

5例以上に発現した副作用は、血中プロラクチン増加、アカシジア、傾眠、口渇、倦怠感、体位

表2 被験者背景

項目	分類	例数	項目	分類	例数
性別	男	9	経過類型	慢性荒廃型	1
	女	12		慢性欠陥型	3
年齢	非高齢者 (64歳以下)	20		周期性欠陥移行型	4
	高齢者 (65歳以上)	1		周期性完全寛解型	3
	平均値 ± SD	33.5 ± 10.4		初発	9
体重 (kg)	平均値 ± SD	60.6 ± 12.3		不明	1
入院・外来	入院	1	試験開始時の状態像	幻覚、妄想が前景に出ている場合	8
	外来	20		妄想が前景に出ている場合	5
罹病期間	1年未満	1		自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 I (新鮮な破瓜型等)	1
	1年~2年未満	5		自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 II (慢性経過、症状固定のもの)	1
	2年~3年未満	1		神経症様状態が前景に出ている場合	1
	3年~5年未満	4		うつ状態が前景に出ている場合	4
	5年~10年未満	2		その他	1
	10年以上	8		前治療抗精神病薬の有無	有
既往歴	有	12		無	0
	無	9		前治療抗パーキンソン剤の有無	有
合併症	有	10	無	0	
	無	11			
病型 (ICD-10)	妄想型	15			
	破瓜型	4			
	緊張型	2			
病型 (DSM-IV)	妄想型	15			
	解体型	4			
	緊張型	2			

表3 投与状況

項目	分類	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与期間 (日)	継続長期試験の投与日数	1718.4	1174.4	57	2009.0	3091
	投与日数合計 ^{#1}	2156.0	1180.4	436	2590.0	3690
投与量 (mg/日)	継続長期試験開始時投与量	12.9	5.8	8	10.0	24
	平均投与量	13.6	6.0	7	12.3	24
	最高投与量	17.7	7.4	8	16.0	36
	最終投与量 ^{#2}	14.2	6.3	4	14.0	24

#1: 先行する長期投与試験での投与日数、治験外提供での投与日数および本試験での投与日数の合計

#2: 中止例は中止時の1日投与量

性めまい、便秘、月経障害、浮動性めまい、霧視、血中トリグリセリド増加、振戦であった(表8)。

なお、抗精神病薬で問題となる糖尿病関連の有害事象および副作用は認められなかった。

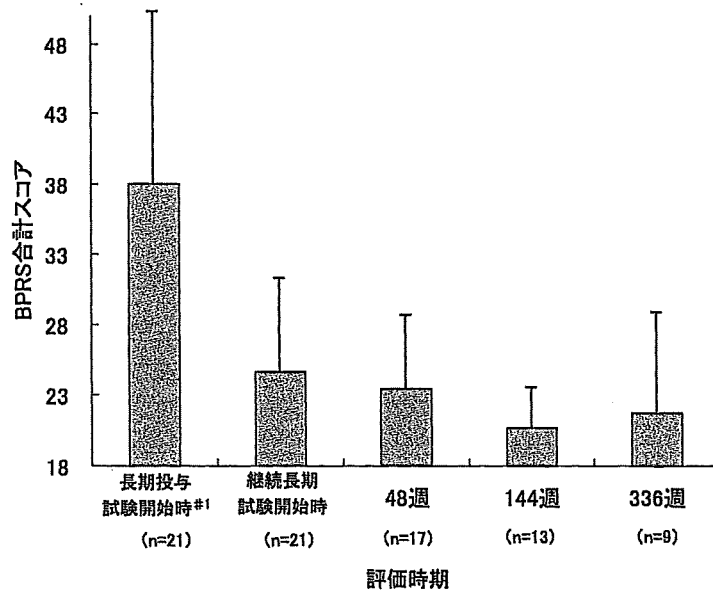
2) 錐体外路症状に対する影響

錐体外路系副作用は21例中14例に44件発現し、発現例数が多かったのはアカシジア(11例)お

び振戦(5例)であった(表9)。

DIEPSSでは、合計スコアは先行する長期投与試験開始時よりも本試験開始時で有意に減少しており、最終評価時でもその状態を維持していた(いずれも $p < 0.001$) (表10)。

項目別スコアでも、全ての項目で本試験開始時には長期投与試験開始時から減少し、最終評価時でもその状態を維持していた。特に動作緩慢、振



#1: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ

図3 BPRS 合計スコアの推移

表4 BPRS 合計スコアの推移

項目	評価時期	例数	スコア		スコア変化量		検定 ^{#1}
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
合計スコア	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	38.0	12.1	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	24.6	6.9	-13.4	10.2	p<0.001
	最終評価時 ^{#3}	21	24.5	7.6	-13.6	9.7	p<0.001

#1: Wilcoxon の符号付順位和検定
 #2: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #3: LOCF

戦, アカシジアおよび概括重症度では有意な減少が認められた(表10)。また, 長期投与試験開始時の各項目のスコア(重症度)では2(軽度)~3(中等度)の割合が高かったが, 最終評価時には動作緩慢, 流涎およびジストニアでそれぞれ1例が2(軽度)であった以外は全て1[ごく軽度(不確実)]または0[なし(正常)]であった(表11)。

抗パーキンソン剤の併用割合は, 長期投与試験開始時が全例(100%)で併用剤数は3剤: 9.5%, 2剤: 42.9%, 1剤: 47.6%であったのに対し, 最終評価時では71.4%と有意に低下し(p=0.003), 併用剤数も2剤: 23.8%, 1剤: 47.6%, 0剤: 28.6%と減少した。また, biperi-

den 換算による平均使用量も同様に7.6±4.9mg/日から4.0±3.8mg/日と有意に減少した(p=0.001)(図4)。

3) 臨床検査およびその他の検査に対する影響
 臨床検査およびその他の検査は長期投与試験開始時から最終評価時で大きな変化はなく, 耐糖能に関連する検査項目(血糖値およびHbA1c)の異常変動は認められなかった。プロラクチン値は長期投与試験開始時に比べ正常方向へ推移した症例が多く, RISからBNSに切り替えた症例ではより顕著であった(図5)。体重は投与前後でほぼ同じであった(図6)。

表5 BPRS クラスター別スコアの推移

項目	評価時期	例数	スコア		スコア変化量		検定 ^{#1}	
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
クラスター	欲動性低下	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	8.1	2.4	—	—	—
		継続長期試験開始時	21	5.1	1.6	-3.0	2.0	p<0.001
		最終評価時 ^{#3}	21	4.9	1.6	-3.2	2.0	p<0.001
	思考障害	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	8.0	4.1	—	—	—
		継続長期試験開始時	21	6.1	2.5	-1.9	3.9	p=0.008
		最終評価時 ^{#3}	21	6.4	2.9	-1.7	3.2	p=0.030
	不安抑うつ	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	10.3	3.8	—	—	—
		継続長期試験開始時	21	5.4	2.2	-5.0	3.1	p<0.001
		最終評価時 ^{#3}	21	5.3	1.4	-5.0	3.5	p<0.001
	興奮	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	6.2	3.0	—	—	—
		継続長期試験開始時	21	4.2	1.7	-2.0	2.1	p<0.001
		最終評価時 ^{#3}	21	4.0	1.7	-2.2	2.6	p<0.001
敵意一疑惑	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	5.3	2.2	—	—	—	
	継続長期試験開始時	21	3.8	1.3	-1.5	2.1	p=0.002	
	最終評価時 ^{#3}	21	3.9	1.8	-1.4	1.6	p<0.001	

#1: Wilcoxon の符号付順位和検定
 #2: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #3: LOCF

表6 全般改善度

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 ^{#1} (95%信頼区間)
前治療抗精神病薬の全般改善度 ^{#2}	1	2	8	10	0	0	0	21	14.3% (3.0~36.3%)
継続長期試験開始時	10	10	1	0	0	0	0	21	95.2% (76.2~99.9%)
最終評価時 ^{#3}	11	7	2	0	1	0	0	21	85.7% (63.7~97.0%)

#1: 中等度改善以上の症例の割合 (例数)
 #2: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #3: LOCF

表7 有害事象および副作用の発現状況

安全性評価例数	21
有害事象発現例数	20
有害事象発現件数	1475
死亡例数	1
重篤な有害事象発現例数	8
有害事象による投与中止例数 ^{#1}	6
副作用発現例数	19
副作用発現件数	451

#1: 症状悪化により中止した2例を含む

Ⅲ. 考 察

BNS を1年間投与された統合失調症患者で、引き続き継続投与を希望した者に対しBNSの更

なる継続投与を行い、有効性および安全性を検討した。

本試験に組み入れた被験者は、国内で実施された他のSGAの長期投与試験^{5,19,20)}と同様に罹病期間が長かった。また、妄想型が過半数を占め、全例で抗精神病薬および抗パーキンソン剤による治療を受けていた。

先行する長期投与試験開始時に国内で使用できたSGAはRISのみであり、FGAあるいはRISからBNS単剤に切り替えた症例がほとんどで、BNSを追加投与した症例は少数であった。また、本試験期間中もほとんどの症例がBNS単剤で治療を継続できた。

BNSの平均最終投与量は 14.2 ± 6.3 mg/日で、

表8 副作用の発現状況（発現例数2例以上）

器官別大分類	基本語	副作用	
		例数	件数
眼障害	霧視	5	24
胃腸障害	便秘	7	19
	悪心	2	9
	流涎過多	3	3
	胃不快感	2	3
全身障害および投与局所様態	無力症	3	4
	倦怠感	8	19
	口渇	9	23
臨床検査	ALT 増加	4	8
	AST 増加	3	5
	血中CPK 増加	2	2
	血圧低下	2	6
	血中プロラクチン増加	12	52
	血中トリグリセリド増加	5	16
	γ-GTP 増加	3	8
	体重増加	4	5
代謝および栄養障害	食欲亢進	4	6
神経系障害	アカシジア	11	27
	浮動性めまい	6	13
	体位性めまい	8	29
	構音障害	2	2
	頭部不快感	4	12
	頭痛	4	25
	鎮静	2	3
	傾眠	11	26
	振戦	5	7
腎および尿路障害	排尿困難	4	7
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	2	4
	月経障害	7	16
血管障害	起立性低血圧	3	5

表9 錐体外路系副作用発現状況

器官別大分類	基本語	副作用	
		例数	件数
合計		14	44
胃腸障害	流涎過多	3	3
全身障害および投与局所様態	歩行異常	1	2
神経系障害	アカシジア	11	27
	ジスキネジー	1	1
	構音障害	2	2
	ジストニー	1	1
	会話障害	1	1
	振戦	5	7

先行する長期投与試験の $12.8 \pm 6.1 \text{mg/日}^{10}$ 、 $13.0 \pm 6.7 \text{mg/日}^9$ とほぼ同じ、第Ⅲ相比較試験¹¹⁾〔対照薬：haloperidol (HPD)〕での $15.8 \pm 6.1 \text{mg/日}$ よりは若干少なく、投与期間の長期化によってBNSの投与量が増加することはなかった。有効性については、BPRSの合計スコア、クラ

表10 DIEPSS 合計スコアおよび症状別スコア

項目	評価時期	例数	スコア		スコア変化量		検定 ^{#1}
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
合計 (概括重症度を除く)	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	3.1	2.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.8	1.3	-2.4	2.5	p < 0.001**
	最終評価時 ^{#3}	21	0.7	1.2	-2.4	2.9	p < 0.001**
歩行	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.2	0.5	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.0	0.2	-0.1	0.5	p = 0.500
	最終評価時 ^{#3}	21	0.0	0.2	-0.1	0.5	p = 0.500
動作緩慢	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.5	0.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.2	0.6	-0.3	0.6	p = 0.031*
	最終評価時 ^{#3}	21	0.1	0.4	-0.4	0.7	p = 0.016*
流涎	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.3	0.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.0	0.2	-0.3	0.6	p = 0.063
	最終評価時 ^{#3}	21	0.1	0.4	-0.2	0.8	p = 0.313
筋強剛	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.2	0.5	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.0	0.0	-0.2	0.5	p = 0.250
	最終評価時 ^{#3}	21	0.0	0.0	-0.2	0.5	p = 0.250
振戦	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.6	0.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.3	0.5	-0.3	0.8	p = 0.172
	最終評価時 ^{#3}	21	0.1	0.4	-0.4	0.7	p = 0.031*
アカシジア	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	1.1	1.1	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.1	0.4	-1.0	1.2	p = 0.003*
	最終評価時 ^{#3}	21	0.2	0.4	-0.9	1.2	p = 0.005*
ジストニア	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.1	0.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.0	0.2	-0.1	0.4	p = 1.000
	最終評価時 ^{#3}	21	0.1	0.5	0.0	0.6	p = 1.000
ジスキネジア	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	0.1	0.4	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.0	0.0	-0.1	0.4	p = 1.000
	最終評価時 ^{#3}	21	0.0	0.0	-0.1	0.4	p = 1.000
概括重症度	長期投与試験開始時 ^{#2}	21	1.3	0.7	—	—	—
	継続長期試験開始時	21	0.5	0.7	-0.8	0.7	p < 0.001**
	最終評価時 ^{#3}	21	0.5	0.7	-0.9	1.0	p = 0.003*

#1: Wilcoxon の符号付順位和検定
 #2: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #3: LOCF
 *: p < 0.05
 **: p < 0.001

スター別スコアおよび症状別スコアのいずれのスコアも先行する長期投与試験開始時よりも本試験開始時では改善しており、最終評価時でもその状態を維持していた。また、全般改善度についても同様の結果であった。これらのことから、本剤は長期投与においても統合失調症患者の精神症状全般に対して有効であると考えられた。

安全性については、21例中20例に何らかの有害事象が新たに発現したが、国内で実施された他のBNSの臨床試験でみられた種類や程度と大きな違いはなく、新たに運発的な有害事象が発現することはなかった。重篤な有害事象は死亡例（企図

的過量投与の1例）を含め8例に発現したが、死亡例以外ではBNSとの因果関係が否定された。死亡例は3年以上服用していた間、特に問題となるような副作用も認められず、BNSとの関連性はないと考えられたが、検死の結果ベンゾジアゼピン薬物の中毒死とされたことから、BNSの企図的過量投与の可能性も否定できず、BNSとの因果関係が「関連不明」と判定された。

SGAでは、耐糖能異常に起因すると考えられる重篤な有害事象（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等）が報告されているが²⁰⁾、本試験ではこれらの有害事象を認めず、耐糖能に関連す

表11 DIEPSS の重症度別スコア推移

項目	評価時期	4 重度	3 中等度	2 軽度	1 ごく軽度 (不確実)	0 なし (正常)
歩行	長期投与試験開始時 ^{#1}			1	2	18
	継続長期試験開始時				1	20
	最終評価時 ^{#2}				1	20
動作緩慢	長期投与試験開始時 ^{#1}			3	5	13
	継続長期試験開始時			2		19
	最終評価時 ^{#2}			1		20
流涎	長期投与試験開始時 ^{#1}			2	3	16
	継続長期試験開始時				1	20
	最終評価時 ^{#2}			1		20
筋強剛	長期投与試験開始時 ^{#1}			1	2	18
	継続長期試験開始時					21
	最終評価時 ^{#2}					21
振戦	長期投与試験開始時 ^{#1}			2	8	11
	継続長期試験開始時				6	15
	最終評価時 ^{#2}				3	18
アカシジア	長期投与試験開始時 ^{#1}		3	5	4	9
	継続長期試験開始時				3	18
	最終評価時 ^{#2}				4	17
ジストニア	長期投与試験開始時 ^{#1}		1			20
	継続長期試験開始時				1	20
	最終評価時 ^{#2}			1	1	19
ジスキネジア	長期投与試験開始時 ^{#1}			1		20
	継続長期試験開始時					21
	最終評価時 ^{#2}					21
概括重症度	長期投与試験開始時 ^{#1}		1	7	11	2
	継続長期試験開始時			2	7	12
	最終評価時 ^{#2}			2	6	13

空欄：該当症例なし

#1：先行して実施した長期投与試験開始時のデータ

#2：LOCF

る臨床検査（血糖値およびHbA1c）の異常変動もみられなかった。

体重増加は長期的には糖尿病および心血管系異常などのリスクを高め、さらには患者の服薬コンプライアンスの低下につながる事が指摘されているが²⁷⁾、本試験では体重が増加する傾向も認められなかった。

プロラクチン値の上昇は種々の関連障害（月経異常、乳汁分泌、性功能障害など）につながり、患者の生活の質に影響し、アドヒアランスにも大いに関係する因子である²⁸⁾。先行する長期投与試験の開始前に使用していた抗精神病薬の影響で高値であったプロラクチン値がBNS投与中に正常方向へ推移した症例が多く、RISからスイッチングした症例ではより顕著であった。RIS対照の二

重盲検比較試験¹⁰⁾でも同様の結果が得られていることから、BNSのプロラクチン上昇リスクはRISやFGAより低いと考えられた。BNSがRISやFGAよりプロラクチン値を上昇させないのは、薬剤の脳内移行性、すなわち脂溶性の高低が関係すると考えられる¹⁸⁾。下垂体はblood brain barrierの外にあり、RISはBNSよりかなりlog Pが低いため脳内移行が悪く、プロラクチン値上昇の要因となっているのに対し、BNSは脂溶性が高く、脳内移行が良いためプロラクチン値を上昇させ難いと考えられる¹⁸⁾。

錐体外路症状は統合失調症患者が苦痛を感じる副作用であり、薬物治療に対する嫌悪感からアドヒアランスが著しく低下する危険性がある。また、錐体外路症状の治療に使用される抗パーキン

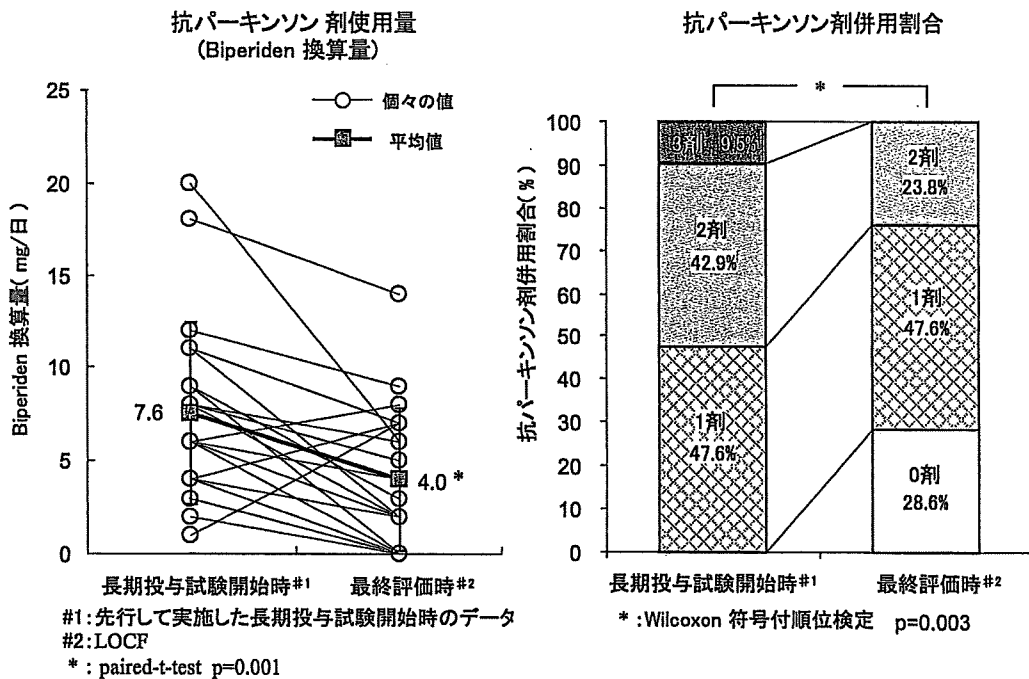
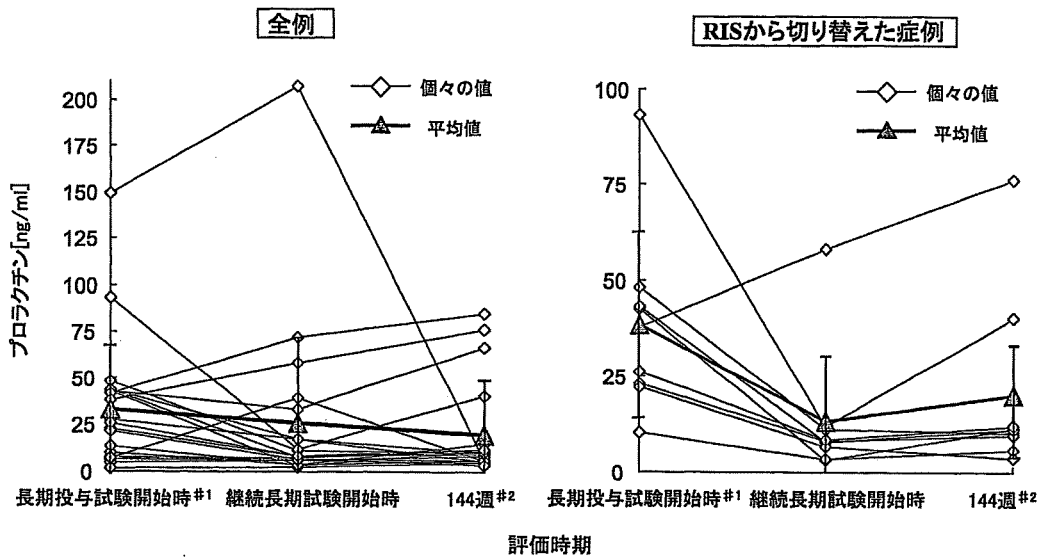


図4 抗パーキンソン剤の併用状況

ソン剤は抗コリン性副作用（口渴，便秘など）を引き起こすだけでなく，認知機能障害，特に記憶障害を引き起こす，あるいは悪化させることが指摘されている^{7,25)}。先行する長期投与試験開始時には全例で抗パーキンソン剤を投与していたが，本試験最終評価時には抗パーキンソン剤の併用割合が低下し，併用剤数および使用量も減少した。また，主な錐体外路系副作用はアカシジアおよび振戦であったが，DIEPSSによる評価では，ある程度みられた症状がBNS投与中に軽減あるいは消失した症例が多かった。よって，BNSはHPD対照の二重盲検比較試験¹⁹⁾結果と同様に抗精神病薬による錐体外路系症状を軽減し，そのSGAとしての特徴が長期に亘って継続したと考えられた。

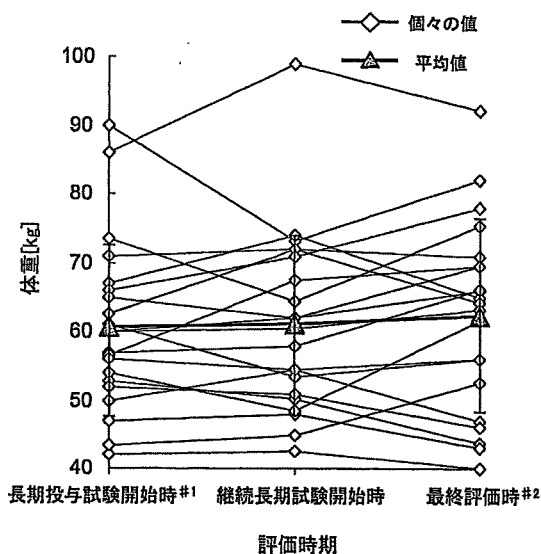
SGAが導入され，薬物治療が大きく進展した現在でも統合失調症の治療満足度は低く，効果不発揮，副作用，患者の希望などの様々な要因により第一選択の抗精神病薬で治療を完結できず，他の抗精神病薬に切り替えなければならないケースが多い³¹⁾。平安らの報告³⁾では，初発例では一般的に薬剤反応性は良好であるものの寛解後の数年

間ではほぼ半数の患者が再発・再燃を起こすということが統合失調症治療の問題とされている。主要評価項目を「患者または医師による何らかの理由での服薬中止率」とした米国での大規模抗精神病薬比較試験 (CATIE)^{26,31)}では，投与開始から18ヵ月間で全体の74%が何らかの理由で服薬中止となっており，最も服薬中止率が低かった olanzapine (OLZ) でも64%で，RISが74%，quetiapine (QTP) が82%であった。また，5898名の統合失調症患者を対象としたMullinsらの調査¹³⁾では，1年後の服薬継続率は aripiprazole 9.0%，OLZ 10.0%，QTP 7.4%，RIS 10.7%，ziprasidone (日本未発売)10.3%であった。また，統合失調症患者の再発・再入院の原因の1つとして薬剤の服用に対しネガティブな信念を持つ等の理由によるノンアドヒアランスが挙げられる^{1,24)}。前述の試験^{13,26,31)}とは方法に違いはあるものの，1年後の服薬継続率は先行する長期投与試験で62.3%¹⁰⁾と48.3%⁶⁾，本試験で81.0%であり，最終的に本試験では半数近くの症例 (47.6%) で6年以上継続投与できた。加えて，本試験では本剤の投与によ



#1: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #2: 144週以前に中止した症例では最終評価時のデータを144週のデータとして代用した

図5 血中プロラクチン値の推移



#1: 先行して実施した長期投与試験開始時のデータ
 #2: LOCF

図6 体重の推移

り服薬アドヒアランスが向上した被験者が参加しているという点で他の試験結果^{13,26,31)}と単純比較はできないが、症状悪化による中止が少なく、

極めてアドヒアランスが良好な状態で半数近くの症例で本剤を6年以上投与できたことは賞賛すべき事実であり、BNSが長期的に亘って使用できる薬剤であると考えられた。

統合失調症治療の目標は一時的な症状の改善ではなく、社会復帰とされている。つまり、抗精神病薬の長期効果という点では社会生活機能が改善しているかどうか重要である¹¹⁾。その一つの指標として本試験を完了した9例の就労状況をみると、2例がフルタイムで1日8時間労働を週5日間続けており、もう2例がパート勤務で働いていた。5例は無職だったが、自宅で家事を十分こなしていた。したがって、本剤を長期間服用することにより、無為な生活をしている者はおらず、4例で自立した仕事ができ、限りなく回復(心理社会的機能の改善も含めて寛解より高度に改善した状態)に近いレベルまで機能が維持できていると考えられた¹¹⁾。これらのことから、BNSが効果および副作用の面で優れた薬剤であるというだけでなく、アドヒアランスを向上させ、症状の再発・再燃を起こすことなく社会復帰に結びつく可能性を秘めた薬剤であると考えられた。

以上のように、BNSは非常に長い期間投与を継続しても有効性および安全性に大きな問題はなく、長期に亘って使用できる有用な薬剤であると考えられた。

IV. 結 語

BNSの先行する長期投与試験に参加し、引き続き投与を希望した統合失調症患者に対しBNSの更なる継続投与を行い、有効性および安全性を検討した。BPRS、全般改善度のいずれの指標でも先行する長期投与試験開始時よりも本試験開始時では改善しており、その状態を維持していた。有害事象は既に実施した試験でみられた種類や程度と大きな違いはなく、遅発的な事象は発現しなかった。アカシジア、振戦などの錐体外路症状が発現したが、BNS投与中に軽減あるいは消失しており、抗パーキンソン剤の併用割合は低下し、使用量も減少した。また、他の抗精神病薬で問題となる耐糖能異常および体重増加の発現リスクは低いと考えられた。

以上より、BNSは長期に亘って使用できる有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Cooper, C., Bebbington, P., King, M. et al.: Why people do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. *Acta Psychiatr. Scand.*, 116: 47-53, 2007.
- 2) Guy, W.: ECDEU assessment manual for psychopharmacology Revised, pp. 166-169, U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Maryland, 1976.
- 3) 平安良雄, 武田俊彦, 久住一郎: 新しい抗精神病薬のアドヒアランス改善に期待される役割. *臨床精神薬理*, 11(10): 1935-1944, 2008.
- 4) 稲田俊也: 薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSSの解説と利用の手引き. 星和書店, 東京, 1996.
- 5) 石郷岡純, 三浦貞則, 山下 格 他: 精神分裂病に対する新しい Benzisoxazol 系抗精神病薬リスベリドンの長期投与における有効性および安全性の検討. *臨床精神医学*, 23(4): 507-522, 1994.
- 6) 木下利彦: 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験—多施設共同オープン試験(全国区)—. *臨床精神薬理*, 11(1): 135-153, 2008.
- 7) McEvoy, J. P.: A double-blind crossover comparison of antiparkinson drug therapy: Amantadine versus anticholinergics in 90 normal volunteers, with an emphasis on differential effects on memory function. *J. Clin. Psychiatry*, 48(suppl.): 20-23, 1987.
- 8) Miller, A. L., Hall, C. S., Buchanan, R. W. et al.: The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J. Clin. Psychiatry*, 65: 500-508, 2004.
- 9) Milner, K. K., Valenstein, M.: A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 53(7): 888-890, 2002.
- 10) 三浦貞則: 統合失調症に対する blonanserin の臨床評価—Rispidoneを対照とした二重盲検比較試験. *臨床精神薬理*, 11(2): 297-314, 2008.
- 11) 宮本聖也: Blonanserinの好適症例—長期投与, 認知機能面から. *臨床精神薬理*, 12(3): 577-587, 2009.
- 12) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中 他: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. *臨床評価*, 23(2): 357-367, 1995.
- 13) Mullins, C. D., Obeidat, N. A., Cuffel, B. J. et al.: Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 98: 8-15, 2008.
- 14) 村崎光邦: 第3章 治療法の解説 I. 薬物・身体療法 B. 新世代型抗精神病薬. 統合失調症治療ガイドライン(佐藤光源, 井上新平 編), pp. 137-170, 医学書院, 東京, 2004.
- 15) 村崎光邦: Blonanserinの薬理学的特徴と臨床的位置付け. *臨床精神薬理*, 11(3): 461-476, 2008.
- 16) 村崎光邦: 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験—神奈川県臨床精神薬理試験グループ多施設共同オープン試験. *臨床精神薬理*, 10(12): 2241-2257, 2007.
- 17) 村崎光邦: 統合失調症に対する Blonanserin の臨床評価—Haloperidolを対照とした二重盲検法による検証的試験. *臨床精神薬理*, 10(11): 2059-2079, 2007.
- 18) 村崎光邦, 石郷岡純, 久住一郎 他: 座談会: 新規抗精神病薬 blonanserin への期待. *臨床精神薬理*, 11(5): 869-886, 2008.
- 19) 中山 誠, 伊藤公一, 岡五百理 他: Aripiprazole の統合失調症に対する長期投与試験—北海道地区